



بررسی بیان LC³ در بیماری پارکینسون مدل ۶-هیدروکسی دوپامین موش صحرایی نژاد ویستار

Evaluation of the LC³ expression in wistar rats model of ۶-OHDA Parkinson disease



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: شهرام دارابی ، رویا ورمزیار

کلمات کلیدی: بیماری پارکینسون، اتوفاژی



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۱۷۹۵
عنوان فارسی طرح	بررسی بیان LC ³ در بیماری پارکینسون مدل ۶-هیدروکسی دوپامین موش صحرایی نژاد ویستار
عنوان لاتین طرح	Evaluation of the LC ³ expression in wistar rats model of ۶-OHDA Parkinson disease
کلمات کلیدی	بیماری پارکینسون، اتوفاژی
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۱۴۴

ضرورت انجام تحقیق در بیماری پارکینسون به دلیل استرس اکسیداتیو ارگانل های داخل سیتو پلاسم مانند میتوکندری تخریب می شود. روندی طبیعی در سلول ها پس از تخریب ارگانل ها به نام اتوفاژی رخ میدهد که در طی آن ارگانل های تخریب شده توسط خود سلول فاگوسیتیه یا خود خوری می

شوند. LC3 در اتوفاژی نقش دارد. در این تحقیق هدف بررسی ژن LC3 در بیماری پارکینسون است. به همین منظور تعیین میزان بیان ژن LC3 به وسیله RT-PCR ارزیابی می گردد.

هدف کلی	بررسی بیان LC3 در بیماری پارکینسون مدل ۶-هیدروکسی دوپامین موش صحرایی نژاد ویستار
خلاصه روش کار	موشها توسط تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین و گزیزلین به ترتیب ۱۰۰ و ۲۰ میلی گرم در هر کیلوگرم بیهوش شده، سپس در دستگاه استریو تاکس با مختصات تنظیم شده قرار می گیرند. در استریاتوم چپ حیوانات گروه تخریب نوروتوکسین ۶-هیدروکسی دوپامین هیدروکلراید تزریق می شود. پس از ایجاد مدل بیماری جسم سیاه از نظر بیان ژن LC3 بوسیله RT-PCR بررسی می شود.

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
شهرام دارابی	مجری	استاد راهنما	دکتر - PHD	shahram2005@yahoo.com
رویا ورمزیار	مجری	اجراء طرح	کارشناسی ارشد	roya.varmaziyar@yahoo.com

اطلاعات تفصیلی	
عنوان	متن
چکیده طرح	به پیوست ارسال گردید
پیشینه طرح	به پیوست ارسال گردید
فهرست کلی فصول	به پیوست ارسال گردید
هدف از اجرا	۱- تعیین بیان یا عدم بیان ژن LC3 در موش صحرایی مدل بیماری پارکینسون
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- ژن LC3 در موش صحرایی مدل بیماری پارکینسون بیان می شود
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	به پیوست ارسال گردید
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	بیماری پارکینسون، LC3
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	به پیوست ارسال گردید

دلائل ضرورت و توجیه انجام کار	به پیوست ارسال گردید
کلید واژه های فارسی بازنگری شده	به پیوست ارسال گردید
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	به پیوست ارسال گردید
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	<p>Zhang, L., et al., The role of autophagy in Parkinson's disease. <i>Neural Regen Res</i>, ۲۰۱۲, ۷(۲): p. ۱۴۱-۵. ۲. Agid, Y., et al., Neurosurgery in Parkinson's disease: the doctor is happy, the patient less so? <i>J Neural Transm Suppl</i>, ۲۰۰۶(۷۰): p. ۴۰۹-۱۴. ۳. Ebadi, M., S.K. Srinivasan, and M.D. Baxi, Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. <i>Prog Neurobiol</i>, ۱۹۹۶, ۴۸(۱): p. ۱-۱۹. ۴. Gerlach, M. and P. Riederer, Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. <i>J Neural Transm (Vienna)</i>, ۱۹۹۶, ۱۰۳(۸-۹): p. ۹۸۷-۱۰۴۱. ۵. Iacopetti, P., et al., Expression of the PCr gene in the developing rat nervous system. <i>Brain Res</i>, ۱۹۹۶, ۷۰۷(۲): p. ۲۹۳-۷. ۶. Chakraborty, S., et al., Oxidative stress mechanisms underlying Parkinson's disease-associated neurodegeneration in <i>C. elegans</i>. <i>Int J Mol Sci</i>, ۲۰۱۳, ۱۴(۱۱): p. ۲۳۱۰۳-۲۸. ۷. Stayte, S. and B. Vissel, Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. <i>Front Neurosci</i>, ۲۰۱۴, ۸: p. ۱۱۳. ۸. Clarimon, J. and J. Kulisevsky, Parkinson's disease: from genetics to clinical practice. <i>Curr Genomics</i>, ۲۰۱۳, ۱۴(۸): p. ۵۶۰-۷. ۹. Jimenez-Jimenez, F.J., et al., Cerebrospinal fluid biochemical studies in patients with Parkinson's disease: toward a potential search for biomarkers for this disease. <i>Front Cell Neurosci</i>, ۲۰۱۴, ۸: p. ۳۶۹. ۱۰. Ni, H.M., et al., Critical role of FoxO3a in alcohol-induced autophagy and hepatotoxicity. <i>Am J Pathol</i>, ۲۰۱۳, ۱۸۳(۶): p. ۱۸۱۵-۲۵. ۱۱. Nho, R.S. and P. Hergert, FoxO3a and disease progression. <i>World J Biol Chem</i>, ۲۰۱۴, ۵(۳): p. ۳۴۶-۵۴. ۱۲. Brabo, N.C., T.S. Minett, and K.Z. Ortiz, Fluency in Parkinson's disease: disease duration, cognitive status and age. <i>Arq Neuropsiquiatr</i>, ۲۰۱۴, ۷۲(۵): p. ۳۴۹-۵۵. ۱۳. Mizushima, N., Autophagy: process and function. <i>Genes Dev</i>, ۲۰۰۷, ۲۱(۲۲): p. ۲۸۶۱-۷۳. ۱۴. Grenier, K., G.L. McLelland, and E.A. Fon, Parkin- and PINK1-Dependent Mitophagy in Neurons: Will the Real Pathway Please Stand Up? <i>Front Neurol</i>, ۲۰۱۳, ۴: p. ۱۰۰.</p>
خلاصه نتیجه اجرای طرح	
سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران	
خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده	
WhatRequirementsAreMet	

ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	
WorkPlace	
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	<p>به منظور انجام مطالعات رفتاری مدارنگیر و استریاتال در مدل آزمایشگاهی پارکینسون از ۱۰ سر موش صحرایی نر و ماده نژاد ویستار (wistar rat) به وزن ۲۰۰-۳۰۰ گرم استفاده می گردد. حیوانات در دو گروه ۵ تایی در قفس و محیط با دمای ۲۷-۲۳ درجه سانتیگراد و شرایط نور و تاریکی یکسان در ۲۴ ساعت تیمار شده و بدون محدودیت به آب و غذای مخصوص (pelted) دسترسی داشته و برای انجام آزمایشات و سازگاری با محیط یک ماه قبل به حیوانخانه منقل می گردند. دسته بندی گروه ها موشهای با چرخش کمتر از ۳۰ دور ۳۶۰ درجه کامل (به دور خود)، در زمان یک ساعت پس از تجویز داخل صفاقی آپومورفین هیدرو کلراید با دوز ۵/۰ mg/kg انتخاب شده و حیوانات بصورت تصادفی به ۲ گروه ۵ تایی دسته بندی می شوند : الف- کنترل (Control group) موش بدون هیچ آسیبی بررسی میگردد. ب- تخریب (Lesion - group)</p>
بیان مسأله و بررسی متون	<p>بیماری پارکینسون یک بیماری نورودژنراتیو است که در آن حرکات بدن نامنظم و آرام می شود و با فقدان نورونهای دوپامینرژیک بخش متراکم جسم سیاه و تجمع پروتئین در سیتوپلاسم نورونهای مربوطه مشخص می شود [۱]. این بیماری مرتبط با علائم حرکتی مثل لرزش ، سختی و کاهش حرکت و ویژگیهای غیر حرکتی شامل اختلالات شناختی و اعصاب و روان مانند خلق و خو، اضطراب و بی تفاوتی می باشد [۲]. در این بیماری اجسام لوئی (lewy body) در داخل سیتوپلاسم سلولهای عصبی آسیب دیده وجود دارد [۳-۵]. سن مهمترین فاکتور در این بیماری می باشد. به نظر می رسد علت های زیادی برای بیماری پارکینسون وجود دارد. پاتوژن های این بیماری مربوط به استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندریایی و تجمع پروتئین است که همگی به طور محکم با اتوفازی مرتبط هستند [۵و ۱]. علت دقیق بیماری پارکینسون ناشناخته باقی مانده است و روشهای درمانی تنها موجب تسکین علائم می شوند و منشاء اصلی بیماری را هدف قرار نمی دهند [۶]. این بیماری معمولاً با داروی levodopa یا سایر آگونیست های دوپامین که جایگزینی برای دوپامین هستند کنترل می شود اما استفاده طولانی از levodopa موجب دیس کینزی (dyskinesia) شده و تاثیر آن را محدود کرده است بنابراین تلاش های زیادی در استفاده از داروهای کمکی به همراه levodopa صورت گرفته است. در ۱۵ سال گذشته تحریک الکتریکی مغز (deep brain stimulation) باعث ایجاد یک استاندارد طلایی در درمان این بیماری شده است [۷]. اگرچه اکثر موارد بیماری پارکینسون موردی هستند اما حدود ۲۰-۱۰ درصد موارد علت ژنتیکی دارند. پیشرفتهای قابل توجهی در علل ژنتیکی بیماری پارکینسون در طول دهه ی گذشته منجر به تشخیص تعدادی از ژنهای مهم مرتبط با بیماری پارکینسون شده است و بسیاری از این ژنها مانند Parkin و PINK۱ و غیره تا کنون شناخته شده اند. فهم مکانیسم های مولکولی این بیماری برای یافتن راه کار های درمانی جدید بسیار مهم است [۸]. همانطور که گفته شد از جمله علل پارکینسون که مربوط به استرس اکسیداتیو، اختلال عمل میتوکندری و تجمع پروتئین هستند، همگی با اتوفازی در ارتباط اند. اتوفازی یک فرایند هومئوستازی حفاظتی برای سلول و ضروری برای از بین بردن محتویات سیتوپلاسمی است. مطالعات نشان داده است که تنظیم دقیق اتوفازی در سلول برای بقای نورونی ضروری و فقدان تنظیم آن منجر به تخریب نورون می شود [۹-۱۳]. تاکنون بسیاری از ژنهای مرتبط با اتوفازی شناخته شده اند و جهش در برخی از آنها با بیماری پارکینسون در ارتباط است. به عنوان یک مکانیسم حفاظتی اولیه که هومئوستاز غذایی و انرژی در پاسخ به استرس را حفظ میکند، عدم تنظیم اتوفازی باعث تجمع پروتئینهای غیر عادی و آسیب ارگانل ها می شود که در بیماری های نورودژنراتیو دیده می شود. از آنجا که عمل میتوکندری در تعدادی از مدل های بیماری پارکینسون به خطر می افتد ، نقص در کنترل کیفیت میتوکندری ممکن است یک نقش</p>

حیاتی در پاتوژن بیماری پارکینسون داشته باشد. مطالعات نشان داده است که حذف انتخابی میتوکندری به ویژه میتوکندری های آسیب دیده، بخشی از یک مسیر هموستازی مهم برای کنترل کیفیت ارگانل است و میتوفاژی (اتوفاژی میتوکندری) یک نقش حیاتی در تجزیه میتوکندری بازی می کند و در نتیجه ممکن است برای حفظ نورونهای دوپامینرژیک سودمند باشد. از طرفی در بسیاری از بیماری های نورودژنراتیو از جمله بیماری پارکینسون، تجمع پروتئینی مشخص به عنوان پاتولوژی سلولی دیده شده است و اتوفاژی یکی از سیستم های پروتئولیتیک بزرگ است که هموستاز پروتئین سلولی را حفظ می کند. پس اتوفاژی برای حداقل کردن تجمع پروتئینهای غیر عادی و آسان کردن تجزیه ارگانل های آسیب دیده مهم است. کشف عوامل درمانی که فعالیت اتوفاژی را به میزان درست زیاد کنند یا مستقیماً هموستاز میتوکندری را حفظ کنند می تواند بالقوه از دست رفتن نورونی را کاهش و سرعت پیشرفت بیماری را کم کند. از طرفی تعدادی از ژنهای اتوفاژی مرتبط با بیماری پارکینسون نیز شناخته شده اند و این ژنها با میتوفاژی هم در ارتباط هستند، مانند Parkin و PINK1 که با هم عمل می کنند. جهش در این ژنها با بروز بیماری پارکینسون در ارتباط است [۱۴]. شناسایی ژنهای اتوفاژی در بررسی وجود یا عدم وجود رابطه این ژنها با بروز بیماری پارکینسون مهم است. از جمله این ژن های اتوفاژی LC3 می باشد که ارتباط آن با بیماری پارکینسون بهتر است بررسی شود. در بیماری پارکینسون به دلیل استرس اکسیداتیو ارگانل های داخل سیتو پلاسم مانند میتوکندری تخریب می شود. روندی طبیعی در سلول ها پس از تخریب ارگانل ها به نام اتوفاژی رخ میدهد که در طی آن ارگانل های تخریب شده توسط خود سلول فاگوسیتیه یا خود خوری می شوند. در این تحقیق هدف بررسی ژن LC3 در بیماری پارکینسون است. به همین منظور تعیین میزان بیان ژن LC3 به وسیله RT-PCR ارزیابی می گردد.



منابع

1. Zhang, L., et al., The role of autophagy in Parkinson's disease. Neural Regen Res, 2012. 7(2): p. 141-5.
2. Agid, Y., et al., Neurosurgery in Parkinson's disease: the doctor is happy, the patient less so? J Neural Transm Suppl, 2006(70): p. 409-14.
3. Ebadi, M., S.K. Srinivasan, and M.D. Baxi, Oxidative stress and antioxidant therapy in Parkinson's disease. Prog Neurobiol, 1996. 48(1): p. 1-19.
4. Gerlach, M. and P. Riederer, Animal models of Parkinson's disease: an empirical comparison with the phenomenology of the disease in man. J Neural Transm (Vienna), 1996. 103(8-9): p. 987-1041.
5. Iacopetti, P., et al., Expression of the PC4 gene in the developing rat nervous system. Brain Res, 1996. 707(2): p. 293-7.
6. Chakraborty, S., et al., Oxidative stress mechanisms underlying Parkinson's disease-associated neurodegeneration in C. elegans. Int J Mol Sci, 2013. 14(11): p. 23103-28.
7. Stayte, S. and B. Vissel, Advances in non-dopaminergic treatments for Parkinson's disease. Front Neurosci, 2014. 8: p. 113.
8. Clarimon, J. and J. Kulisevsky, Parkinson's disease: from genetics to clinical practice. Curr Genomics,

- .2013. 14(8): p. 560-7
- Jimenez-Jimenez, F.J., et al., Cerebrospinal fluid biochemical studies in patients with Parkinson's .9
 disease: toward a potential search for biomarkers for this disease. *Front Cell Neurosci*, 2014. 8: p. 369
- Ni, H.M., et al., Critical role of FoxO3a in alcohol-induced autophagy and hepatotoxicity. *Am J Pathol*, .10
 .2013. 183(6): p. 1815-25
- Nho, R.S. and P. Hergert, FoxO3a and disease progression. *World J Biol Chem*, 2014. 5(3): p. 346-54 .11
- Brabo, N.C., T.S. Minett, and K.Z. Ortiz, Fluency in Parkinson's disease: disease duration, cognitive .12
 status and age. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014. 72(5): p. 349-55
- Mizushima, N., Autophagy: process and function. *Genes Dev*, 2007. 21(22): p. 2861-73 .13
- Grenier, K., G.L. McLelland, and E.A. Fon, Parkin- and PINK1-Dependent Mitophagy in Neurons: Will .14
 the Real Pathway Please Stand Up? *Front Neurol*, 2013. 4: p. 100
-